

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de médecine clinique
Institut d'anesthésiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Marcel GEMPERLE

ETUDE COMPARATIVE DE L'INFLUENCE DU FLUNITRAZEPAM SUR LA CAPACITE DE MEMORISATION

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Otto HILFIKER

de

SAFENWIL (Argovie)

Thèse No 3703

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0018

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de médecine clinique
Institut d'anesthésiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Marcel GEMPERLE

**ETUDE COMPARATIVE
DE L'INFLUENCE DU FLUNITRAZEPAM
SUR LA CAPACITE DE MEMORISATION**

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Otto HILFIKER

de

SAFENWIL (Argovie)

Thèse No 3703

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La faculté de médecine, sur le préavis du professeur Marcel Gemperle, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 septembre 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3703



Le professeur Marcel Gemperle a accepté de diriger cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance pour l'intérêt qu'il m'a témoigné.

Mes remerciements et ma reconnaissance s'adressent également à tout le personnel de l'Institut d'anesthésiologie qui a contribué à la réalisation de ce travail.

A MES PARENTS

A RENATE

INTRODUCTION

Des troubles de mémoire ont été observés en différentes circonstances. Ils peuvent être dûs au surmenage, accompagnés d'anxiété, d'irritabilité et de distraction, ou à l'administration de médicaments tels hypnotiques, neuroleptiques, tranquillisants pour ne citer que les plus importants (1, 2, 6, 12). Les drogues utilisées en anesthésie de façon habituelle pour la prémédication peuvent être à l'origine d'amnésies antérogrades préopératoires (6). L'amnésie préopératoire est en général souhaitée et ne peut être que bénéfique pour le patient. Les benzodiazépines provoquent une amnésie beaucoup plus fréquemment que les opiacés, les neuroleptiques ou les barbituriques (6, 8). L'effet amnésiant dépend des dose et type de benzodiazépine administrée et il est potentialisé par l'administration simultanée de scopolamine (6).

Le flunitrazépam (Rohypnol^R) fut d'abord utilisé comme agent d'induction en anesthésie, puis commercialisé comme hypnotique sous forme de comprimés (16), et largement utilisé comme tel en milieu hospitalier et en médecine ambulatoire. Les benzodiazépines sont parmi les médicaments les plus souvent prescrits dans le monde.

Plusieurs auteurs ont démontré l'effet amnésiant du flunitrazépam en administration parentérale (4, 8, 10). Certaines observations cliniques suggèrent que l'administration orale peut également entraîner des troubles mnésiques.

Le but de notre étude est de déterminer par comparaison avec des placebo et deux autres hypnotiques, si l'administration répétée de 2 mg de flunitrazépam per os entraîne également des perturbations de la capacité de mémorisation.

PHARMACOLOGIE DU FLUNITRAZEPAM

Le flunitrazépam appartient à la classe des 7-nitrobenzodiazépines et il est chimiquement proche du nitrazépam (Mogadon^R) et du clonazépam (Rivotril^R). Le flunitrazépam possède toutes les propriétés des benzo-diazépines :

- anxiolytique
- anticonvulsif
- relâchant musculaire
- hypnosédatif, c'est-à-dire favorisant l'induction du sommeil ou prolongeant le sommeil physiologique.

Le flunitrazépam possède avant tout un pouvoir hypnosédatif et anticonvulsif. Ces effets sont obtenus avec de faibles doses ne provoquant pas de réactions indésirables. Le flunitrazépam est la benzodiazépine la plus puissante, connue à ce jour. Son index thérapeutique est trois fois plus grand que celui du diazépam (Valium^R).

Le mécanisme d'action des benzodiazépines n'est pas encore exactement élucidé, mais au vu des recherches effectuées jusqu'ici, il est généralement admis que leur action se manifeste par un renforcement des mécanismes inhibiteurs physiologiques du système nerveux central. Les benzodiazépines facilitent l'inhibition pré-synaptique, probablement par interférence avec les médiateurs acide- γ -aminobutyrique et glycine (15).

L'absorption de flunitrazépam dans le tractus digestif est rapide et pratiquement totale (env. 80 %). Des concentrations plasmatiques maximales sont atteintes deux heures après l'administration per os. Au cours des 4 à 6 heures suivantes, les concentrations plasmatiques baissent rapidement, puis l'élimination se poursuit très lentement. 80 % de la substance sont liés aux protéines plasmatiques. L'élimination urinaire représente 80 % environ du produit et les principaux métabolites sont un dérivé n-déméthylé et 7-amino (4).

La pharmacocinétique du flunitrazépam peut se décrire à l'aide de trois fonction exponentielles, ou schématiquement, par un modèle à trois compartiments.

L'action pharmacologique dans les premières heures après l'administration est déterminée par la résorption rapide et par l'équilibre entre le premier et le

deuxième compartiment. La fin de l'effet pharmacologique est surtout influencée par le passage plus lent dans le troisième compartiment qui est relativement grand (structures lipophiles). La répartition de la substance dans le troisième compartiment est finalement aussi responsable pour l'élimination lente de la substance. Le temps de demie-vie biologique est de 19 ± 3 heures (4).

METHODE

Vingt volontaires en bonne santé, âgés de 23 à 26 ans, sans troubles du sommeil, ont été répartis par randomisation en 4 groupes de 5 personnes. L'étude a été pratiquée en parallèle sur les 4 groupes selon la technique du simple insu pendant 6 nuits consécutives. Au moins une semaine avant l'étude, les volontaires n'ont pris aucun médicament, non plus que pendant l'étude, tandis que l'alcool était proscrit.

Au cours des 6 nuits, exception faite de la deuxième, ils ont été soumis à des tests à des moments déterminés et ont reçu de manière randomisée un hypnotique ou placebo, selon le plan suivant :

1ère nuit	placebo et tests pour tous les groupes
2ème nuit	pas d'hypnotiques ou de placebo, pas de tests

3, 4, 5èmes nuits	hypnotiques ou placebo et tests, chaque nuit, la même substance ou placebo selon le groupe
6ème nuit	placebo et tests pour tous les groupes

Les substances administrées étaient :

- | | |
|-----------------|--------|
| - flunitrazépam | 2 mg |
| - phénobarbital | 200 mg |
| - méthaqualone | 400 mg |
| - placebo | |

Horaires des épreuves :

- | | |
|-----------------|--|
| - 1 h. = 19 h. | présentation des tests |
| 0 h. = 20 h. | prise des médicaments et interrogation sur les tests présentés à - 1 h., présentation de nouveaux tests. |
| + 3 h. = 23 h. | interrogation sur les tests |
| + 7 h. = 03 h. | précédents et présentation de |
| + 10 h. = 06 h. | nouveaux tests. |

Chaque personne a été soumise à 4 tests par nuit, soit 20 tests au total, comportant chacun 4 points à mémoriser. Les tests de type audio-visuel étaient simples et consistaient en la présentation d'un objet (monnaie, bague,

montre) qu'il fallait décrire, ou d'une épreuve de lecture simple (prénom, numéro à deux chiffres, lettres). A chaque épreuve, le sujet était interrogé sur le test précédent et un autre test était présenté. L'évaluation des épreuves (tests) se faisait selon le barème suivant :

- 4 = le volontaire se souvient des 4 points (note 4) =
capacité de mémorisation intacte
- 3 = le volontaire se souvient de 3 points (note 3)
- 2 = le volontaire se souvient de 2 points (note 2)
- 1 = le volontaire se souvient de 1 point (note 1)
- 0 = le volontaire ne se souvient de rien (note 0)

RESULTATS

Tous les volontaires ont subjectivement bien dormi pendant les 6 nuits. Ils étaient en général réveillés à 6 h. du matin à l'occasion du dernier test. Les sujets qui ont reçu des hypnotiques pendant les nuits 3, 4 et 5 prétendaient également être bien reposés et ne se plaignaient pas de fatigue le matin. Leur activité journalière n'était pas perturbée durant ces trois jours.

Nous avons observé des erreurs de mémorisation dans tous les groupes pendant le sommeil et le nombre de personnes qui ont fait ces erreurs était réparti de façon homogène dans les quatre groupes :

3 sujets dans le groupe "placebo", 4 dans le groupe "flunitrazépam", 4 dans le groupe "phénobarbital" et 3 dans le groupe "méthaqualone". Au cours de la 6ème nuit (placebo pour tous les groupes), nous n'avons observé aucune erreur.

Nous avons constaté une relative accumulation de fautes de mémorisation dans le groupe "flunitrazépam" lors de la première administration de la substance (3ème nuit), au cours du test de 3 h. du matin (tableau 1). Quatre sur cinq volontaires ont fait des fautes de mémorisation, deux n'ont eu aucun souvenir (note 0), et 2 seulement un souvenir vague (note 1). Pendant toutes les autres nuits, l'incidence des fautes de mémorisation était répartie de façon plus homogène dans les quatre groupes (fig. 1).

La comparaison de la fréquence de mémorisation 0 et souvenir vague (note 1) avec les erreurs de 2 à 3 et mémorisation intacte (note 4) des nuits 3, 4 et 5, montre une légère augmentation des notes 0 et 1 dans le groupe "flunitrazépam" comparé avec les autres groupes (tableau 2). La comparaison de la fréquence de mémorisation 0 avec les erreurs, degrés 1 à 3, et mémorisation intacte (note 4) pendant les nuits 3, 4 et 5, ne montre pas de différence entre les quatre groupes (tableau 3).

Le score obtenu pendant les nuits 3, 4 et 5 par groupe à la 3ème, 7ème et 10ème heure après l'administration des médicaments montre une légère diminution dans le groupe "flunitrazépam" lors du test à la 7ème heure (fig. 2).

L'évaluation des résultats a été faite au moyen du test de Student, de celui de Mann-Whitney, d'un test des rangs (échantillon indépendant). Les comparaisons des fréquences ont été faites au moyen du test chi-carré (χ^2) avec une probabilité d'erreurs de $P = 5\%$. Les résultats sont les suivants :

- a) entre le flunitrazépam d'une part et les hypnotiques phénobarbital, méthaqualone et placebo d'autre part, il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant une influence sur la capacité de mémorisation ;
- b) ces résultats sont également valables pour des évaluations isolées pour des nuits sous substances actives, à savoir les nuits 3, 4 et 5, mais également pour l'ensemble du score obtenu pour ces trois nuits ;
- c) des analyses de fréquence complémentaire (cotisations 0 = aucun souvenir, ou cotisations 0 à 1, c'est-à-dire aucun souvenir ou un souvenir très vague) confirment ces résultats car elles ne

montrent aucune différence statistiquement significative.

DISCUSSION

L'administration répétée de 2 mg de flunitrazépam, 200 mg de phénobarbital, 400 mg de méthqualone et de placebo, chez des volontaires jeunes et en bonne santé, n'a pas d'influence statistiquement significative sur la capacité de mémorisation. Nous avons cependant constaté une légère augmentation de la fréquence des erreurs de mémorisation dans le groupe "flunitrazépam". Lors de la première administration de la substance (3ème nuit), nous avons observé le plus grand nombre de fautes de mémorisation 3 heures après son administration (test à + 7 h.). Au cours des nuits suivantes, les défauts de mémorisation étaient répartis de façon plus homogène parmi les quatre groupes (fig. 1).

Pour cette étude, nous avons choisi un collectif de volontaires très homogène en ce qui concerne l'âge, le niveau d'intelligence et l'activité journalière (étudiants). Authier et col. (5) ont remarqué que l'âge des sujets testés, la manière dont les tests sont présentés, la complexité de ces tests et le niveau d'intelligence des sujets jouent un grand rôle dans l'appréciation des épisodes d'amnésie.

Dans une étude préliminaire, nous avons pu confirmer ces constatations. Pour certains des volontaires, ces tests ont semblé trop difficiles puisque même sous placebo, nous avons constaté un grand nombre d'erreurs. Nous avons donc choisi, pour cette étude, des tests plus simples, de type audio-visuel, basés sur la mémorisation de quatre points précis.

L'horaire des tests a été choisi selon la pharmacocinétique du flunitrazépam et par l'administration orale, on pouvait s'attendre à trouver le plus grand effet sur la capacité de mémorisation environ 3 heures après la prise de la substance (4, 14). D'autre part, nous ne voulions pas perturber le sommeil physiologique par un trop grand nombre de tests. Notre étude préliminaire nous a montré que les résultats pouvaient être faussés par le manque de sommeil lorsque l'on réveillait trop souvent les personnes testées (2, 12). En effet, des sujets n'ayant reçu qu'un placebo se sont plaints d'être très fatigués. Morris (2) et Akerstedt (12) ont pu démontrer l'apparition de troubles de la mémoire après privation de sommeil chez des sujets normaux.

L'effet amnésiant de l'injection intraveineuse de flunitrazépam a été rapporté par plusieurs auteurs (4, 8, 10). Kortilla (4) et Amrein (10) ont pu prouver que l'effet amnésiant du flunitrazépam est en relation étroite

avec la concentration plasmatique de la substance. Amrein a observé que pour qu'une amnésie survienne, il fallait que la concentration plasmatique se situe au-delà de 12 - 18 mg/ml. Selon les données pharmacocinétiques, ont obtient, après administration de 2 mg de flunitrazépam per os chez des sujets de corpulence moyenne, des concentrations plasmatiques maximales, allant de 15 à 20 mg/ml (4). L'analyse de nos résultats montre une plus grande perturbation de la capacité de mémorisation lors de la première administration de flunitrazépam (3ème nuit). Hindmarch, Gaillard et col. ainsi que d'autres auteurs ont démontré que l'administration isolée de benzodiazépines perturbe plus les performances psychomotrices que l'administration répétée (7, 9). Ce phénomène est probablement lié au métabolisme des benzodiazépines dont le mécanisme exact est ignoré (9). Après l'administration de phénobarbital, qui est un inducteur enzymatique, ce phénomène ne se produit pas.

Hindmarch (9) n'a pas trouvé de perturbation des tests psychomoteurs après l'administration répétée de 1 mg de flunitrazépam per os et de placebo. Adams (1) a comparé le butobarbital 100 mg et 200 mg avec le nitrazépam 5 et 10 mg. Il a observé une perturbation de la capacité de mémorisation à court terme après 200 mg de butobarbital et 10 mg de nitrazépam. Il s'agit de doses uniques. Selon Liljequist (11), l'acquisition d'information est inhibée par 10 mg de diazépam, tandis que la possibilité de

reproduire une information antérieurement acquise est facilitée. Nous avons quelquefois remarqué chez certains sujets une facilité de la parole après l'administration de flunitrazépam.

Reidenberg et col. (13) ont observé qu'à des concentrations plasmatiques égales, l'effet dépresseur sur le système nerveux central du diazépam est plus marqué chez des personnes âgées, comparé à des personnes jeunes. En pratique, les personnes à traiter sont âgées ou en mauvais état général, rarement des personnes jeunes et en bonne santé.

CONCLUSION

Le flunitrazépam est un hypnotique puissant avec peu d'effets secondaires. Une dose de 2 mg entraîne peu de perturbations de la capacité de mémorisation chez des sujets jeunes en bonne santé. Une certaine prudence s'impose cependant lors de la première administration de la substance et chez les personnes âgées et en mauvais état général. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose plus faible et d'augmenter la dose selon les besoins.

1

		Placebo 1ère nuit				Substance 3ème nuit				Substance 4ème nuit				Substance 5ème nuit				Placebo 6ème nuit			
		20 h	23 h	03 h	06 h	20 h	23 h	03 h	06 h	20 h	23 h	03 h	06 h	20 h	23 h	03 h	06 h	20 h	23 h	03 h	06 h
Volontaire	No 3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	6	4	4	4	4	4	4	4	0	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	4	4
	Placebo 9	4	4	1	4	4	4	4	4	4	0	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	16	4	4	4	4	4	3	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	19	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
<u>Flunitrazépam 2 mg</u>																					
	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	5	4	4	3	4	4	4	0	4	4	4	4	1	4	4	4	1	4	4	4	4
	10	4	4	4	4	4	1	0	4	4	0	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4
	15	4	4	4	4	4	4	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
<u>Phénobarbital 200 mg</u>	20	4	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	4	1	1	4	4	4	4
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	7	4	4	4	4	4	4	0	0	4	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	12	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4	4	4	4	4
<u>Méthaqualone 400 mg</u>	13	4	4	3	4	4	3	4	4	4	4	4	3	4	4	4	1	4	4	4	4
	18	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	4	4
<u>Méthaqualone 400 mg</u>	11	4	4	4	4	4	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	14	4	4	4	4	4	4	0	1	4	4	4	4	4	4	4	1	4	4	4	4
	17	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Tableau 2 : Comparaison de la fréquence par groupe de la note 0 et 1 avec la note 2, 3 et 4 pendant les nuits 3, 4 et 5.
 $(\chi^2 < 7,815$ non significative)

note	Placebo	Flunitrazépam	Phénobarbital	Méthaqualone	total
0,1	6	12	5	5	28
2,3,4	54	48	55	55	212

Tableau 3 : Comparaison de la fréquence par groupe de la note 0 avec la note 1, 2, 3 et 4 pendant les nuits 3, 4 et 5.
 $(\chi^2 < 7,815$ non significative)

note	Placebo	Flunitrazépam	Phénobarbital	Méthaqualone	total
0	2	3	4	2	11
1,2, 3,4	58	57	56	58	229

Représentation schématique de l'évaluation des tests

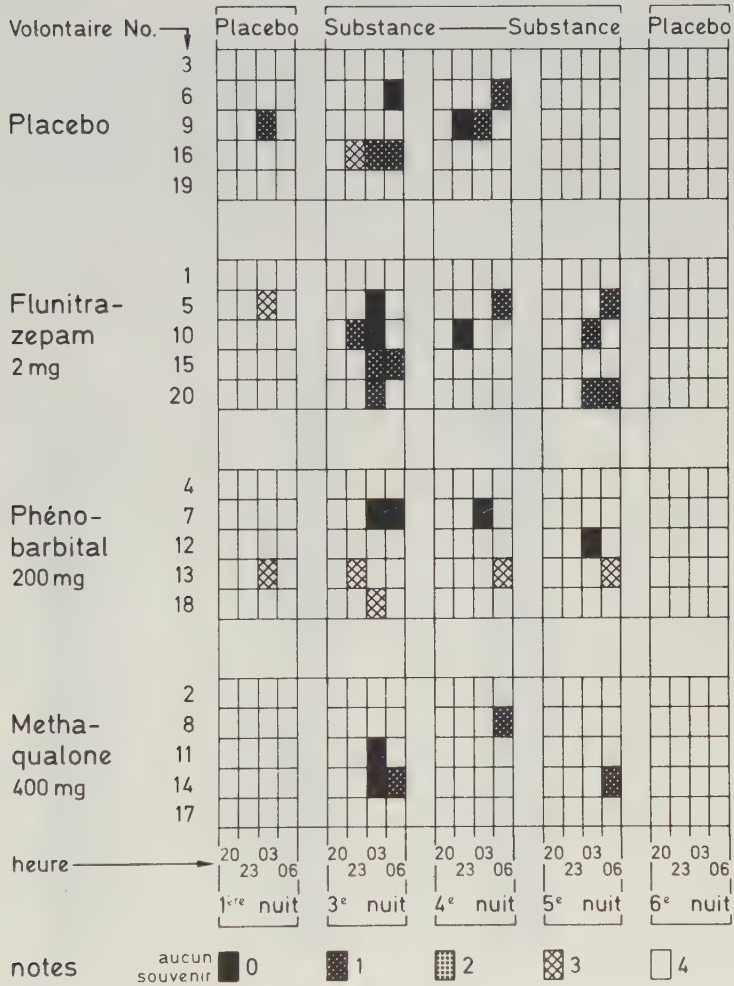


Figure 1

Résultats cumulatifs par groupe des nuits 3,4,5 à 23h, 03h et 06h.

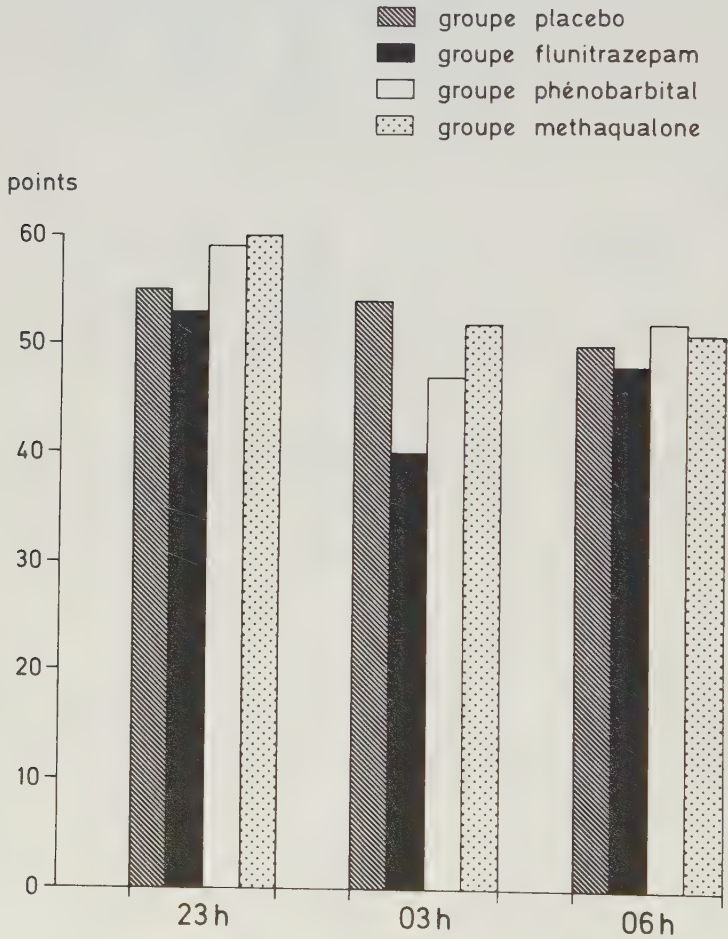


Figure 2

Score obtenu par groupe à la 3ème, 7ème et 10ème heure après l'administration de la substance.

RESUME

La capacité de mémorisation a été testée chez 20 volontaires répartis par randomisation en 4 groupes, durant le sommeil induit par trois hypnotiques différents, à savoir flunitrazépan, phénobarbital, méthaqualone et placebo. L'étude a été poursuivie pendant six nuits consécutives en simple insu parallèle. A l'occasion d'éveils provoqués, à la 3ème, 7ème et 10ème heure après l'administration de 2 mg de flunitrazépan, 200 mg de phénobarbital, 400 mg de méthaqualone ou de placebo, cette capacité de mémorisation a été testée par des tests audio-visuels simples. Dans chaque groupe, des épisodes d'amnésie ont été observés, même sous placebo. La fréquence de ces épisodes était légèrement augmentée dans le groupe "flunitrazépan". Par rapport aux autres groupes étudiés, il n'y a cependant pas de différence statistiquement significative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams, R.G. : Pre-sleep ingestion of two hypnotic drugs and subsequent performance. *Psychopharmacol.* 40, 185-190, 1974.
2. Akerstedt, T. : Sleep deprivation and memory during pre and postdeprivation sleep. Presented at : 9th Congress of EEG and Clinical Neurophysiology. Utrecht, September 4-9, 1977.
3. Allgeier, E., Pallas, T., Hügin, W. : "Rohypnol" in der Premedikation am Vorabend und vor dem Eingriff. In : Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie. Ed. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle. Basel : Ed. Roche, 1976.
4. Amrein, R., Cano, J.P., Hügin, W. : Pharmakokinetische und pharmakodynamische Befunde nach einmaliger intravenöser, intramuskulärer und oraler Applikation von "Rohypnol". In : Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie. Ed. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle. Basel : Ed. Roche, 1976.
5. Authier, L. : Amnésie de mémorisation post-anesthésique I : Effet de l'information. *Can. Anesth. Soc. J.* 21, 46-56, 1974.
6. Dundee, J.W., Pandit, S.K. : Anterograde amnesia effects of pethidine, hyoscine and diazepam in adults. *Brit. J. Pharmacol.* 2, 140-144, 1972.
7. Gaillard, J.M., Schulz, P., Tissot, R. : Effects of three benzodiazepines (nitrazepam, flunitrazepam and bromazepam) on sleep of normal subjects, studies with an automatic sleep-scoring system. *Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmacol.* 6, 207-217, 1973.
8. George, K.A., Dundee, J.W. : Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 4, 45-50, 1977.

9. Hindmarch, I. : A repeated dose comparison of three benzodiazepine derivatives (nitrazepam, flurazepam and flunitrazepam) on subjective appraisals of sleep and measures of psychomotor performance the morning following night-time medication. *Acta Psychiat. Scand.* 56, 373-381, 1977.
10. Korttila, K., Linnoila, M. : Amnesic action and skills related to driving after intravenous flunitrazepam. *Acta Anaesth. Scand.* 20, 160-168, 1976.
11. Liljequist, M., Linnoila, M., Mattila, M.J. : Effect of diazepam and chlorpromazine on memory functions in man. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 13, 339-343, 1978.
12. Morris, G.O., Williams, H.L., Lubin, A. : Misperception and disorientation during sleep deprivation. *A.M.A. Archives of Gen. Psychiat.* 2, 247-254, 1960.
13. Reidenberg, M.M., Levy, M., Warner, H. et al. : Relationship between diazepam dose, plasma level, age and central nervous system depression. *Clin. Pharmacol. Therap.* 23, 371-374, 1978.
14. Shader, R., Greenblatt, D.J. : Clinical implications of benzodiazepine pharmacokinetics. *Am. J. Psychiatry* 134, 652-655, 1977.
15. Snyder, S.H., Enna, S.J., Young, A.B. : Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines : Focus on neurotransmitters. *Am. J. Psychiatry* 134, 662-665, 1977.
16. Støvnner, J., Endresen, R., Østerud, A. : Intravenous anesthesia with a new benzodiazepine Ro 5-4200. *Acta Anaesth. Scand.* 17, 163-169, 1973.

